



TITLE:

辜丸腫瘍Seminomaにおける Human Chorionic Gonadotropinの 意義

AUTHOR(S):

増田, 宗義

CITATION:

増田, 宗義. 辜丸腫瘍SeminomaにおけるHuman Chorionic Gonadotropinの意義. 泌尿器科紀要 1982, 28(1): 1-12

ISSUE DATE:

1982-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/123024>

RIGHT:

辜丸腫瘍 Seminoma における Human Chorionic Gonadotropin の意義

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任：石神襄次教授)

増 田 宗 義

THE ROLE OF HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN IN SEMINOMATOUS TESTICULAR TUMOR

Muneyoshi MASUDA

From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. J. Ishigami, M. D.)

In order to investigate the significance of human chorionic gonadotropin (hCG) in seminoma of the testis, serum hCG levels in peripheral and testicular venous bloods before orchiectomy and hCG levels in tumor tissues were measured in 25 cases. Additionally, tissue specimens of seminomas were immunohistochemically studied for the cellular localization of hCG by peroxidase antiperoxidase (PAP) method. The results were as follows:

1) The rates of elevation of serum hCG levels were 47.8% in peripheral venous blood, and 88.8% in testicular venous blood.

2) HCG levels in tumor tissues were detected in all cases, and their average level was 437.6 ng/g tissue. In case hCG levels in tumor tissues were less than 150 ng/g tissue, serum hCG were negative both in testicular and peripheral venous bloods. However, in case showing the level more than 150 ng/g tissue, serum hCG in testicular venous blood were positive, and if more than 200 ng/g tissue, serum hCG in peripheral venous blood were positive in all cases.

3) By PAP method, hCG was demonstrated within syncytiotrophoblastic giant cell (STGC) in 10 of 22 cases, and in 2 cases of 10, cellular localizations of hCG were found not only in STGC but also in tumor cells of seminoma.

4) In positive group by PAP method, both serum hCG levels and rates of elevation of serum hCG levels in peripheral and testicular venous bloods were higher than negative group. And the same result was obtained in hCG levels in tumor tissues.

It was concluded that the measurement of serum hCG levels in peripheral venous blood before orchiectomy is useful as a serum marker for seminoma. And STGC were mostly seen by PAP method in the cases which showed high hCG levels before orchiectomy among the cases diagnosed as pure seminoma histopathologically by hematoxylin-eosin stained specimen. Those should be regarded as non-seminomatous germ cell tumor.

Key words : Seminoma, Serum hCG, Tissue hCG, Cellular localization of hCG

結 言

human chorionic gonadotropin (以下 hCG とする) が胎盤から分泌されていることはよく知られてい

るが一部の悪性腫瘍においても hCG の産生分泌が認められ、腫瘍マーカーとして臨床に応用されている。

辜丸腫瘍では choriocarcinoma をはじめとする non seminomatous germ cell tumor (以下 NSGT とす

る)の尿中および血中に hCG が証明されることが知られていた¹⁻³⁾。

ところで、睾丸腫瘍 seminoma と hCG の関係については近年に至り radioimmunoassay (RIA) 法による hCG 定量が従来の bioassay 法の約 200 倍の感度で、また LH などと交叉反応することなく測定可能となって以来⁴⁾、seminoma においても hCG 産生が証明されるようになり、腫瘍マーカーとして注目されるに至った。

そこで今回、病理組織学的に pure seminoma と診断された睾丸腫瘍患者 25 例を対象として、血中と腫瘍組織中 hCG の測定および免疫組織化学的に hCG の局在を検索し、seminoma における血中 hCG の診断、治療および予後に関する意義を検討した。その結果、血中 hCG は本腫瘍の治療法選択上重要な位置を占めることが示唆されたので報告する。

対 象

対象 (Table 1) は神戸大学および関連病院泌尿器科の睾丸腫瘍患者で、病理組織学的に hematoxylin-eosin (H-E) 染色標本にて pure seminoma と診断された 25 症例である。

対象症例の平均年齢は 38 歳で年齢分布は 26 歳～67 歳であった。

病期分類は stage I が 18 例、stage II が 4 例および stage III が 3 例であった。

方 法

1) 末梢静脈血 (以下末梢血とする) の採血

除手術施行前に、対象患者の末梢静脈より採血し血清分離後 -20°C にて保存しその後測定に供した。

2) 精巣静脈血 (以下精巣血とする) の採血

高位除手術施行時に精索断端をコッヘルにて把持し、精索および睾丸その他を一塊として摘出したのち、その精索内に貯留せる血液を同断端より滴下せしめ採取した。採取された血液は大部分が精巣血より成ると考えられ、これを精巣血と表現した。これを血清分離後 -20°C にて保存し測定に供した。

3) 腫瘍組織抽出

除手術にて摘出した睾丸腫瘍の一部をただちに -80°C にて凍結保存し、吉本らの方法^{5,6)}に従い組織抽出を行なった。すなわち Fig. 1 に示すごとく、採取組織 1 g あたり 5 ml の酢酸にて homogenize し、その液を温浴中で 30 分間攪拌後、 4°C にて 12×10^3 r/min で 30 分間遠沈し、上清を凍結乾燥し、その後 0.01 mol phosphate buffer saline (PBS) に溶解し、

Extraction of Tissues

- ① The tissues were homogenized with a Polytron at a concentration of 1 gm tissue / 5 ml of glacial acetic acid.
- ↓
- ② The homogenates were agitated in a water bath at 85°C for 30 min.
- ↓
- ③ Centrifuged at 12×10^3 cycle/min. for 30 min. at 4°C .
- ↓
- ④ The supernatants were lyophilized.
- ↓
- ⑤ Reconstituted in 0.01 M PBS.
- ↓
- ⑥ Centrifuged at 12×10^3 cycle/min. for 30 min. at 4°C .
- ↓
- ⑦ Aliquots of the supernatants were subjected to hCG- β RIA.

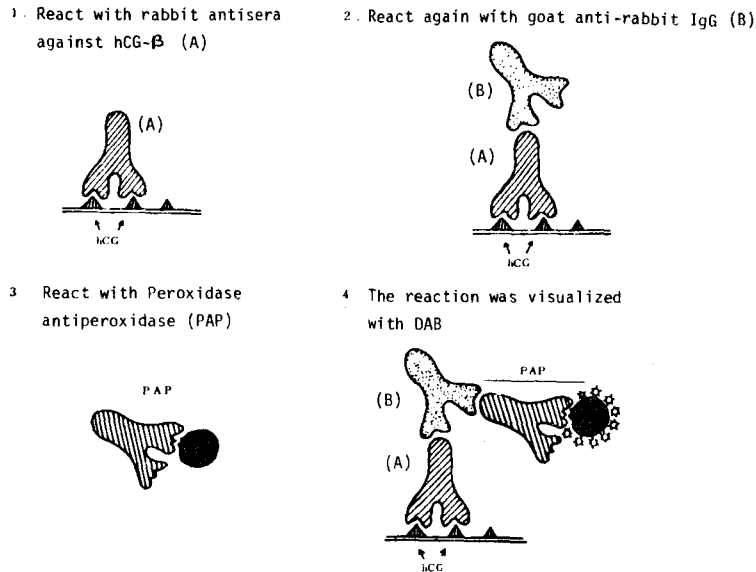
Fig. 1. Extraction of tissues

溶解液を 4°C で 12×10^3 r/min で 30 分間遠沈し上清を -20°C で保存し測定に供した。なお本抽出法による hCG 回収率は 66.5%～94.3%^{6,7)}である。組織抽出液の希釈曲線は National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases (NIAMDD) より提供を受けた pure hCG (CR-119) による標準曲線と平行した^{6,8)}。

hCG の測定方法：血中および抽出液の hCG の測定には NIAMDD より提供を受けた抗 hCG- β 抗血清 (SB-6) を用い、二抗体法 RIA^{7,8)}により特異的に hCG- β subunit を測定した。なお hCG の標準曲線は同じく NIAMDD より提供された CR-119 によった。本法における LH との交叉反応は少なく^{4,7)}、hCG に十分特異的でその最小検出濃度は 0.8 ng/ml であり、血中 hCG 濃度はそれ未満を、組織中 hCG 濃度は 4 ng/g・tissue 未満を not detectable (ND) とした。本測定法では対照として施行した正常ヒト成人男子の末梢血中 hCG 濃度は吉本ら⁹⁾と同じく全例 ND であり 0.8 ng/ml 未満を陰性とした。

4) 腫瘍組織内 hCG 産生細胞の検索

摘出睾丸腫瘍を中性ホルマリンにて固定し、原則として 10 mm×20 mm×5 mm 大に連続 block を作製しパラフィン包埋薄切標本を作成した。標本を脱パラフィン後流水にて洗浄、0.3% 過酸化水素水メタノール液にて 5 分間処理し、内因性ペルオキシダーゼ反応を block した。次に正常ヤギ血清にて処理を行ない、



DAB: Diaminobenzidine

Fig. 2. Schematic representation of PAP method

組織中の IgG の Fc receptor による非特異的染色を block した。以下腫瘍組織内 hCG 局在の証明は、Sternberger ら¹⁰⁾の peroxidase antiperoxidase (PAP) 法によった。その原理を Fig. 2 に図示した。

各抗血清およびその希釈率は島谷ら¹¹⁾の報告に従い、一次抗血清には 1000 倍希釈した抗ウサギヒト hCG-β 血清 (持田製薬)、二次血清は、ヒト IgG と交叉反応しない抗ウサギ IgG ヤギ血清 (BML 社製) 20 倍希釈液、三次血清には PAP complex (DAKO) 50 倍希釈液を使用した。本法陽性例では細胞質に diaminobenzidine の褐色沈着物が観察される。

PBS および正常ウサギ血清を一次抗血清とした対照実験では陽性所見を得たものはなかった。また抗 hCG-β 抗血清に関して、hCG-β で吸収した血清を照対として用いたが染色されなかった。

positive control として用いた胎盤組織では PAP 法にて syncytiotrophoblastic cell に hCG の局在を認め、negative control としての正常辜丸、肝、肺にはいずれも hCG の局在は証明されなかった。

成 績

対象症例の年齢、stage および末梢血中、精巣血中および腫瘍組織中 hCG 濃度ならびに PAP 法による組織内 hCG 産生細胞の有無を Table 1 に一括して示した。

1) hCG の濃度分布と陽性率について (Fig. 3, Table 2)

末梢血中 hCG 濃度は平均 9.4 ng/ml (分布; ND~67 ng/ml) で陽性 (≥ 0.8 ng/ml) 率は 47.8% で、精巣血中濃度は平均 41.3 ng/ml (ND~100 ng/ml) で陽性率 88.9% を示した。腫瘍組織中 hCG は 16 例全例に検出 (≥ 4 ng/g・tissue) され、平均 437.6 ng/g・tissue (5.3~3333 ng/g・tissue) であった。

2) PAP 法による hCG 細胞内局在について

PAP 法を行なった 22 例中 10 例 (45.6%) が陽性であった。染色された細胞はいずれも seminoma 細胞に比し核が大きく、核小体も明瞭に認められ細胞質がややエオジン好性でかつ融合傾向を示し、choriocarcinoma の element の 1 つである syncytiotrophoblastic cell に類似した syncytiotrophoblastic giant cell (以下 STGC とする) (Fig. 4) で、seminoma における hCG 産生細胞と考えられた。このうち症例 4 および 6 の 2 症例では、STGC に混在し STGC とは明らかに異なる seminoma 細胞ないしはその巨細胞化と考えられる細胞 (以下 SC とする) に淡く染まるのが観察された (Fig. 5)。

3) 精巣血中と末梢血中 hCG 濃度の関係 (Fig. 6)

病巣が辜丸に限局し、転移を認めない stage I, 8 症例の精巣血中と末梢血中 hCG 濃度を比較すると、2 例を除きいずれも精巣血中濃度が高く腫瘍から血中へ hCG が分泌されていることが示唆された。

4) 末梢血中および精巣血中 hCG の出現と腫瘍組織中 hCG 濃度との関係

末梢血中 hCG 陽性あるいは陰性の腫瘍組織中 hCG

Table 1. Cases of seminoma

Cases of Seminoma

No. of Case	Age	Stage	hCG Concentrations in			Cellular Localization of hCG
			Peripheral Venous Blood (ng/ml)	Testicular Venous Blood (ng/ml)	Tumor Tissue (ng/g·tissue)	
1	31	I	1.7	7	153	*
2	37	I	2.3	*	*	+
3	39	I	2.6	*	150	—
4	67	I	5	67	317	+
5	42	I	20	36	1117	+
6	30	I	25	80	*	+
7	44	I	41.7	100	167	+
8	32	I	67	67	3333	+
9	36	II	11.5	*	*	—
10	27	III	10	*	*	+
11	35	III	30	*	200	+
12	26	I	*	*	5.3	*
13	35	I	< 0.8	*	10	—
14	48	I	< 0.8	*	19	—
15	31	I	< 0.8	*	21	—
16	40	I	< 0.8	< 0.8	42	—
17	50	I	< 0.8	5	150	+
18	34	I	< 0.8	*	*	—
19	41	I	< 0.8	*	*	—
20	35	I	*	*	950	*
21	35	I	< 0.8	*	*	+
22	41	II	< 0.8	*	167	—
23	34	II	< 0.8	*	*	—
24	31	II	< 0.8	*	*	—
25	49	III	< 0.8	10	200	—

*: Not Examined

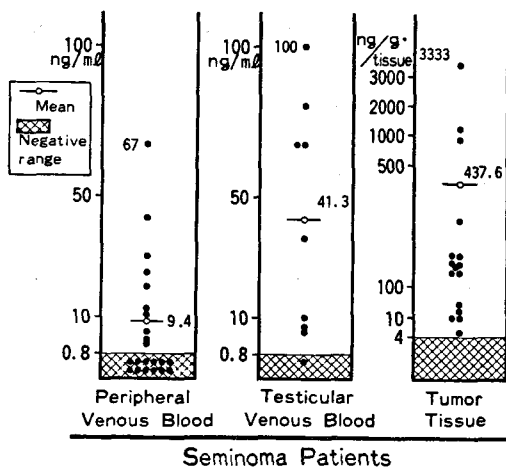


Fig. 3. hCG concentrations in sera and tumor tissues of seminoma patients

Table 2. Presence of hCG in sera and tumor tissues of seminoma patients

	Seminoma Pts.		
	Peripheral Venous Blood	Testicular Venous Blood	Tumor Tissue
No. Pts.	23	9	16
Detectable for hCG	11	8	16
Percentage	47.8 %	88.9 %	100 %

濃度は、同陽性群で 150~3333 ng/g·tissue と全例 150 ng/g·tissue 以上で平均 776.7 ng/g·tissue であるのに対し、同陰性群では 5.3~200 ng/g·tissue と全例 200 ng/g·tissue 以下で平均 87 ng/g·tissue と末梢血中陽性群は同陰性群に比し腫瘍組織中 hCG 濃度が高かった。また組織中 hCG が 150~200 ng/g·tissue の濃度では、末梢血中 hCG は陽性、陰性の両者が混在

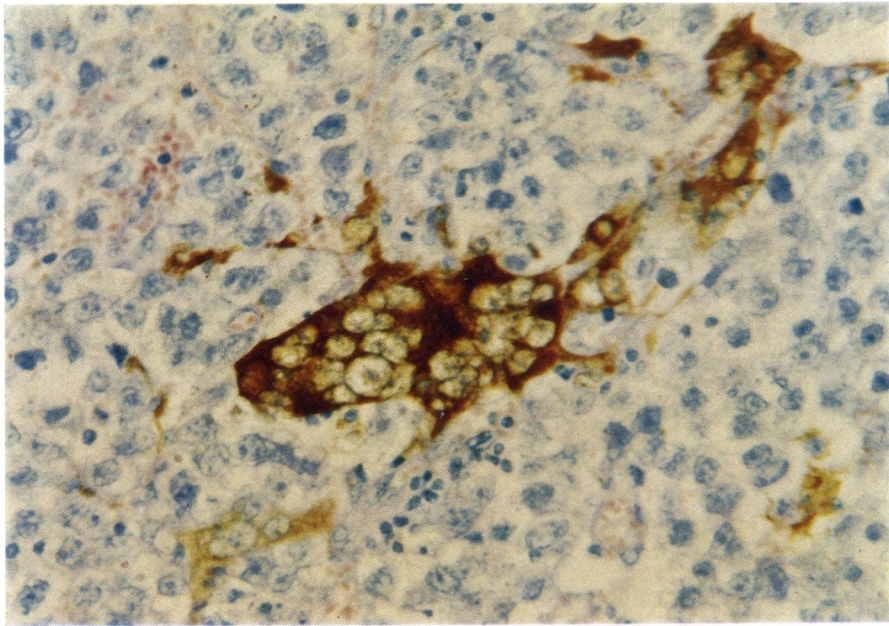


Fig. 4. hCG found in syncytiotrophoblastic giant cell (STGC) in seminoma by PAP method

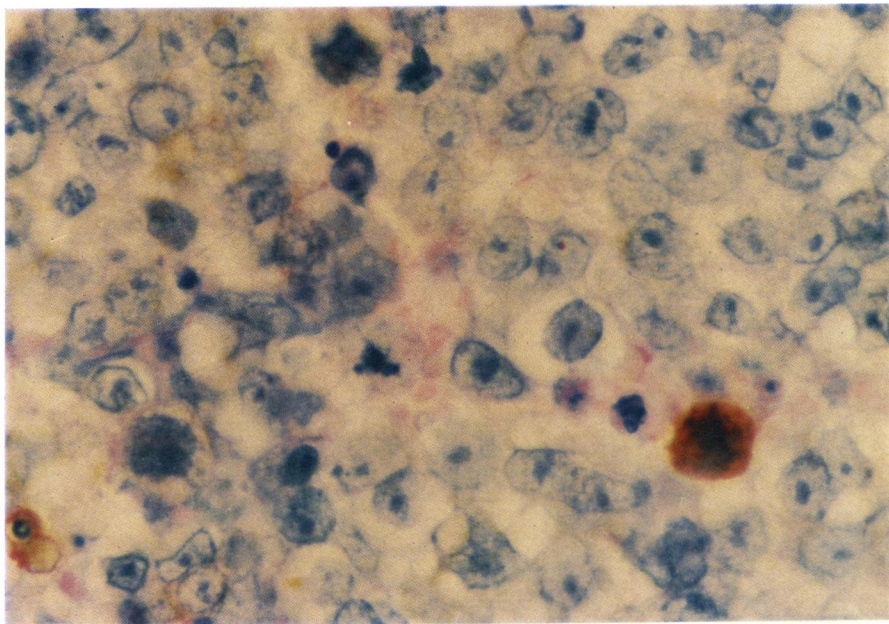


Fig. 5. hCG found in tumor cell of seminoma (SC) by PAP method

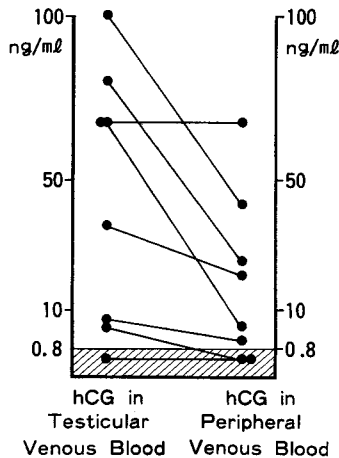


Fig. 6. Relation of serum hCG concentrations in testicular and peripheral venous blood in stage I seminoma

し境界領域と考えられた (Fig. 7).

精巣血中 hCG 出現と組織中 hCG 濃度との関係においても、精巣血中 hCG 陽性群で組織中 hCG 濃度は $150 \sim 3333 \text{ ng/g} \cdot \text{tissue}$ と全例 $150 \text{ ng/g} \cdot \text{tissue}$ 以上であり、同陰性例は 1 例でその組織中濃度は $42 \text{ ng/g} \cdot \text{tissue}$ と低値であった。

5) hCG 細胞内局在の有無と血中、組織中 hCG 濃度およびそれらの陽性率との関係について (Fig. 8, Table 3)

hCG 細胞内局在陽性群 (以下 PAP 陽性群と表現する) と同陰性群との両者における末梢血中、精巣血中および組織中の各 hCG 濃度および陽性率を比較してみると、PAP 陽性群の末梢血中 hCG は 10 例中 8 例、

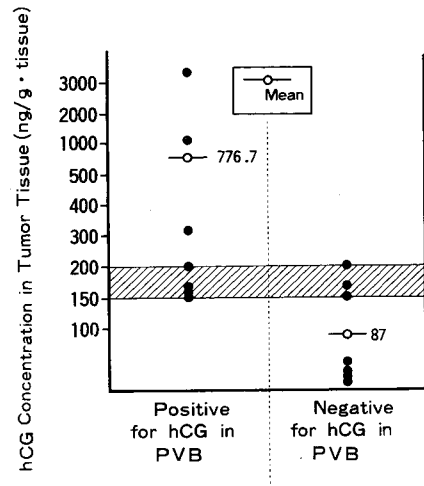


Fig. 7. Comparison of tumor tissue hCG concentrations in two groups, positive and negative for hCG in peripheral venous blood (PVB)

80%に陽性でその測定値は平均 20.1 ng/ml (ND $\sim 67 \text{ ng/ml}$) と高く、同陰性群は 12 例中 2 例、陽性率 16.7%で測定値は平均 1.2 ng/ml (ND $\sim 11.5 \text{ ng/ml}$) と推計学的に有意に低値であった。同様に精巣血中 hCG 濃度は PAP 陽性群では平均 59.2 ng/ml (5 $\sim 100 \text{ ng/ml}$) であり、同陰性群では平均 5 ng/ml (ND $\sim 10 \text{ ng/ml}$)、陽性率はそれぞれ 100% および 50% であった。組織中 hCG 濃度は PAP 陽性群で平均 $880.7 \text{ ng/g} \cdot \text{tissue}$ ($150 \sim 3333 \text{ ng/g} \cdot \text{tissue}$) であり同陰性群では平均 $87 \text{ ng/g} \cdot \text{tissue}$ (10 $\sim 200 \text{ ng/g} \cdot \text{tissue}$) である。これらの事実は末梢血中、精巣血中および腫瘍組

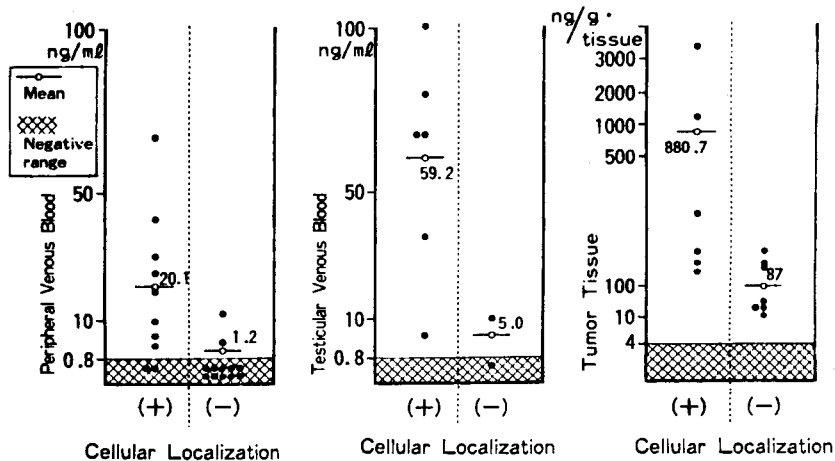


Fig. 8. Relationship between hCG concentrations in sera, tumor tissues and cellular localization of hCG of seminoma patients

Table 3. Relationship between presence of hCG in sera, tumor tissues and cellular localization of hCG of seminoma patients

	Peripheral Venous Blood		Testicular Venous Blood		Tumor Tissue	
	Cellular Localization		Cellular Localization		Cellular Localization	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
No. Pts.	10	12	5	2	6	7
Detectable for hCG	8	2	5	1	6	7
(%)	80	16.7	100	50	100	100

織中各 hCG 濃度とも PAP 陽性群が同陰性群よりも高値であることを示している。

考 察

一部の腫瘍にはホルモンやホルモン以外の物質を産生するものがあり、しばしば腫瘍患者の尿中や血中においてこれらの物質が正常人でみられる濃度以上に、あるいは正常人では認めえないものが証明されている。睾丸腫瘍では特に NSGT において高頻度に hCG が産生されることが知られており、従来はこの指標として尿中 hCG や血中 LH が用いられてきたが³¹⁻³³⁾、感度および特異性の点で臨床的に十分応用しうるものではなかった。近年 RIA 法による hCG 定量が確立され従来の bioassay 法に比し約200倍の感度で、また LH とほとんど交叉反応することなく hCG の微量測定が可能となって以来⁴⁾、末梢血中 hCG 陽性の seminoma が多く報告¹²⁻¹⁵⁾ されるようになった。また近年同時に、PAP 法など免疫組織化学的手技により hCG の腫瘍細胞内局在が証明され、これら末梢血中 hCG 陽性の seminoma 組織においても choriocarcinoma の element の1つである syncytiotrophoblastic cell に類似した巨細胞すなわち STGC に hCG の局在が証明されている¹⁵⁻¹⁹⁾。しかし今までに腫瘍組織内の hCG 局在の有無と血中および腫瘍組織中 hCG 濃度の関連については十分には検討されていない。

そこで今回著者は末梢血中、腫瘍組織よりの hCG 分泌を直接反映するものとしての精巣血中および腫瘍組織中の各 hCG 濃度を測定し seminoma における hCG の分泌動態を検討するとともに、PAP 法により hCG 細胞内局在を検索しその局在の有無別による各 hCG 濃度特に末梢血中 hCG 濃度の相違につき検討を加えた。

今回 H-E 染色により病理組織学的に pure seminoma と診断された25例の睾丸腫瘍のうち、PAP 法

を行なった22例中10例に Javadpour¹⁵⁾らのいう STGC に hCG の局在を認めた。一方、末梢血中 hCG 陽性群のうちその腫瘍組織内に STGC を認めたものは10例中8例、80%であった。これら STGC 陽性群では同陰性群に比し末梢血中、精巣血中および腫瘍組織中の三者の hCG 濃度すべてが高値を示しこれらの事実はいわゆる pure seminoma において末梢血中 hCG 陽性を示す症例特に高値を示すものでは、その seminoma 組織内に choriocarcinoma の element の1つである syncytiotrophoblast に類似した、hCG 産生細胞である STGC を高率に認めることを示唆する成績である。

従来 hCG は胎盤はもちろん gestational trophoblastic tumor および trophoblastic element を含む gonadal tumor で産生されることが知られており、かつその局在も証明されている。pure seminoma では hCG 産生腫瘍は少ないと考えられるが、諸家の報告では seminoma における末梢血中 hCG 陽性率は 0~37.5%^{12-16, 20-22)} とまちまちである。ここで注意すべきことは pure seminoma の診断がいかなる手順により行なわれたかである。すなわち、これら報告のなかには連続切片法による病理組織学的検索や、hCG の細胞内局在の検索を行わず単に数枚の H-E 染色標本により pure seminoma と診断されたものがかなり含まれていることが推測され、その結果として seminoma に hCG 産生細胞が混在している事実が発見されずに pure seminoma と診断されるために hCG 陽性率に差を認めるとも考えられる。守殿ら²¹⁾ は seminoma のなかには、NSGT の element を含むものがあつたのではないかという疑問を抱き、seminoma の診断にあたって pure seminoma であるかないかは慎重に決定されるべきと述べている。著者の成績では、H-E 染色標本により seminoma とされた23例中11例、47.8%と高頻度の末梢血中 hCG 陽性率であり、PAP 法によりその80%に腫瘍組織内に STGC を

認めたことは守殿らの予想を裏づける結果である。

また、原発巣の組織診が seminoma でありながら転移巣が NSGT の組織であったという報告は多く、Cochran ら²³⁾、Dixon ら²⁴⁾は35%に、Doornbos ら²⁵⁾は22.2%に認め、また Walter Reed general hospital (WRGH) の Maier ら²⁶⁾の報告でも22例中6例(27%)に NSGT の転移を剖検にて確認している。Mostofi ら²⁷⁾も seminoma 死亡例の35%に同様の転移を認めている。以上のように seminoma と診断されながら NSGT の転移を認める場合の原因として先の Maier ら²⁶⁾は primary seminoma の totipotency による分化の可能性も上げているが、実際には原発巣診断の誤りが多いのではないかと述べている。

seminoma の診断のもとに転移病巣に対し放射線療法を行なうも奏効しない場合や、既照射部に再発が生じた場合には NSGT から成る可能性もあるとして治療方針を再検討すべきであるという報告や²⁸⁾、seminoma といえども stage I, II では retroperitoneal lymphnode dissection を行ない転移の有無、その組織型を検索すべきであるという意見もある^{28,29)}。

これらの事実は前述のごとく原発巣診断が数枚の H-E 染色標本によって行なわれるかぎり、避けえない事実と考えられる。また、現実の問題として連続切片法も完全に全組織にわたって検索がなされるものではないことから何らかのマーカーによってある成分の確認が代行しえるならその方法がより有用である。これらの点について今回の著者の成績から PAP 法を行なわなくても末梢血中 hCG 測定が腫瘍組織中絨毛上皮成分 (STGC) の有無を反映するものとして、seminoma の診断および治療に血中 hCG が応用されるものと考ええる。しかし末梢血中 hCG 陽性でありながら PAP 陰性であった2例(症例3および9)、逆に末梢血中 hCG 陰性でありながら PAP 法で STGC を認めた2例(症例17および21)があった事実から末梢血 hCG の測定に加え同時に PAP 法による hCG 産生細胞の検索を行ないれば本腫瘍の臨床により有用である。

seminoma における hCG 産生能を有した choriocarcinoma の element の1つである、syncytiotrophoblastic cell に類似した STGC がはたして pure な choriocarcinoma と予後の面で同等であるかどうかは治療法選択上重要な問題であり十分な検討を要するところと考える。この点につき Javadpour¹⁵⁾は PAP 法により腫瘍組織検索を行ないそれにより、hCG を産生する STGC の存在を認める seminoma ではないわゆる pure seminoma に比しその予後が悪い

と述べており、その理由としてこれらの giant cell が未分化であり NSGT に変化する傾向があるためだとしている。

著者は今回の成績およびこれら諸家の報告に照らし、除辜術前末梢血中 hCG 陽性または PAP 法により STGC を認める seminoma には放射線療法のみで固執せず積極的に後腹膜リンパ節廓清や化学療法をあわせて行なうべきと考えている。

従来 hCG は trophoblastic element との関係においてのみ論じられてきたが、最近では trophoblastic element を認めない腫瘍の末梢血中あるいは組織中に hCG が証明されている^{30~33)}。この事実に対する説明として井村³⁴⁾は腫瘍細胞における遺伝子の脱抑制がこれらのホルモン異所産生の成因として最も可能性が高いとの仮説を述べているが、この考えに従うと seminoma 細胞自体も hCG の産生細胞となる可能性がある。

今回 PAP 法にて症例4と6に STGC とは明らかに異なる SC に hCG の局在が、STGC との混在の形ではあるが証明されたことは本来の seminoma 細胞での hCG 産生を示唆するものである。著者の調査した範囲ではこのように seminoma において STGC 以外の細胞に hCG の局在を認めたという報告は見当らない。今回 SC 陽性例は2例と少なくともまた STGC を含まない単独例は1例もなかったので、PAP 法で SC 陽性例の臨床的意義については現段階では十分な評価はしがたく今後症例をかきね検討すべき問題と考える。

著者は末梢血中 hCG 陽性の seminoma に対しては NSGT と同様の治療を行なっている。しかしこのように本来の seminoma 細胞からも hCG が分泌される可能性が指摘されたことに加え、最近 Lange ら³⁵⁾は pure seminoma と診断されながら末梢血中 hCG が陽性であってもその臨床的病期分類が stage I と low stage であり、除辜術後末梢血中 hCG が陰性化するものなら放射線療法のみで十分良好な予後を得られると報告している。このことは末梢血中 hCG が陽性ならすべて choriocarcinoma の成分を含む NSGT として治療する方針とは相入れない方針で、血中 hCG 陽性の seminoma に対する治療方針についてはこの点が議論の残るところであり今後さらに検討を重ねたい。

次に seminoma 組織における hCG の分泌動態についての知見を述べる。精巣血中 hCG 陽性率は末梢血中 hCG 陽性率の2倍の頻度で高く、また腫瘍が辜丸内に限局した stage I の精巣血および末梢血中の

hCG 濃度間に濃度勾配を認めたことより睾丸腫瘍より血中に hCG が分泌されていることが示唆された。しかし腫瘍組織中には全例 hCG が検出されているにもかかわらず、その約半数は末梢血中 hCG が本測定法では検出されていない。そこで腫瘍組織中 hCG 濃度と末梢血中 hCG 出現の有無との関係について検討したところ、組織中 hCG 濃度が 200 ng/g・tissue より高値では末梢血中 hCG は全例陽性であり、150 ng/g・tissue 未満では末梢血中 hCG は全例陰性との今回の結果から、末梢血中に hCG が本 RIA 法による測定法で陽性となる腫瘍組織中 hCG 濃度は 150~200 ng/g・tissue 以上であると思われた。同様の関係が精巣血中との間においてもみられ、精巣血中 hCG が陽性となる腫瘍組織中 hCG 濃度は 150~200 ng/g・tissue 以上であった。

1975年 Braunstein³⁶⁾ は正常睾丸組織中に hCG- β の免疫学的活性を持つ物質を証明し、彼は77例の正常睾丸組織中の hCG を測定し平均 19.93 ng/g・tissue (1.44~51.74 ng/g・tissue) と報告している³⁷⁾。荒川³⁸⁾ の成績によれば正常者睾丸組織中 hCG は10例全例に検出され平均 66.6 ng/g・tissue でその範囲は 53~135 ng/g・tissue と自験例の睾丸腫瘍のそれ (平均 437.6 ng/g・tissue 範囲 5.3~3333 ng/g・tissue) に比し明らかに低値であるが hCG が産生されていることを示している。しかしこれら正常睾丸での末梢血中および精巣血中 hCG はいずれも陰性であった (Fig. 9, Table 4)。

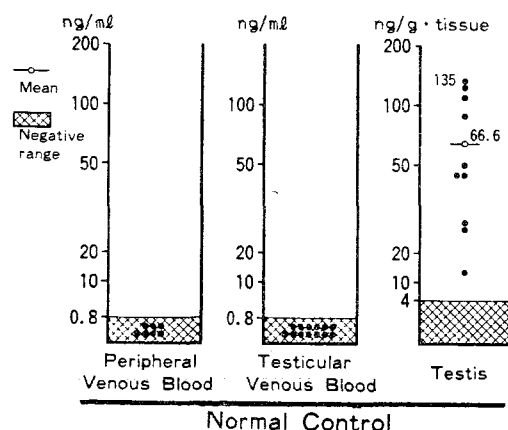


Fig. 9. hCG concentrations in sera and testes of normal control

このように正常睾丸でも hCG が産生されているにもかかわらず、血中に hCG を認めないことに疑問が生じる。この点に関しては、seminoma における組織

Table 4. Presence of hCG in sera and testes of normal control

No.	Normal Control		
	Peripheral Venous Blood	Testicular Venous Blood	Testis
No.	7	13	10
Detectable for hCG	0	0	10
(%)	0 %	0 %	100 %

中と血中 hCG 濃度の関係から、血中に hCG が証明されるにはある一定濃度以上の組織中濃度が必要と考えられ、著者の成績ではその境界値が 150 ng/g・tissue 以上であることを示唆している。これに関連し、hCG の末梢血中濃度および活性の問題に関して吉本ら^{6,9)} は正常組織で産生される hCG は胎盤由来の hCG と比較して糖鎖含有量が異なっているとしている。すなわち胎盤由来のものは concanavalin-A (Con-A) affinity column に吸着されるものが90% 以上あるのに対し、正常組織由来の hCG はほとんど糖鎖を有しない peptide であると述べている。hCG より糖鎖を除くと半減期が急速に短縮するという事実^{39,40)} と考え合わせると、正常睾丸由来の hCG は半減期が非常に短いゆえに生物活性はほとんどなく正常ヒトの血中には現行の測定法では検出できないという推論が成り立つ。また吉本らは腫瘍組織由来の hCG の Con-A の吸着率についても測定し、正常組織由来の hCG のそれより高いものの4~86%と広範囲であることを報告している。すなわち個々の腫瘍により産生される hCG の半減期には差があることがこの成績から推察される。自験例でもこのような事実が観察されており、症例17および25の2例では精巣血中には hCG が検出されているにもかかわらず末梢血中には検出されず、症例1では精巣血中濃度が前者2例と同程度であるが末梢血中には検出されており、前述の2例の hCG の半減期は比較的短いために末梢血中では検出できなかったと解釈される。

結 語

病理組織学的に pure seminoma と診断された25症例に対し、除睾丸術前の末梢静脈血、精巣静脈血および腫瘍組織中の各 hCG 濃度を抗 hCG- β 抗血清を用いた二抗体法 RIA で測定し、かつ睾丸腫瘍組織内の hCG 産生細胞の局在を免疫組織化学的に peroxidase antiperoxidase 法を用いて検索し、以上の相互関係を検討した。その結果以下に述べる知見を得た。

1) 睾丸腫瘍患者の血中 hCG 陽性率は、末梢静脈

血中で47.8%で精巣静脈血中では88.9%であった。また腫瘍組織中 hCG は全例に検出され平均濃度は437.6 ng/g・tissue であった。

2) PAP 法にて hCG 産生細胞は10例 (45.6%) に証明された。これら全例に syncytiotrophoblastic giant cell (STGC) に hCG の局在を認めたが、うち2例においては前者に混在して seminoma 細胞にも hCG の局在を認めた。

3) hCG 細胞内局在群は末梢静脈血中、精巣静脈血中および腫瘍組織中 hCG 濃度の三者とも、同陰性群に比し高値を示した。

4) 末梢静脈血中 hCG 陽性群のうち腫瘍細胞に hCG の局在が証明されたものは80%で、その細胞は STGC であった。逆に STGC を認めた症例の末梢静脈血中 hCG 陽性率は80%であった。

5) 精巣静脈血と末梢静脈血中 hCG 濃度間には前者に高い濃度勾配を認め、seminoma より血中に hCG が分泌されていることが示唆された。

6) 腫瘍組織中 hCG 濃度が 150 ng/g・tissue 未満では血中に hCG は検出されず、それ以上の濃度では精巣血中 hCG は全例陽性で、200 ng/g・tissue より高値では末梢血中 hCG も全例陽性であった。

以上より末梢血中 hCG の測定および peroxidase antiperoxidase 法による hCG 産生細胞の検索は seminoma の診断および治療上の重要な指標となることが示唆された。すなわち seminoma と診断された症例では、末梢静脈血中 hCG 測定とともに、hCG 産生細胞の有無ならびにその細胞形態を検索することが重要で、除手術前の末梢静脈血中 hCG が陽性であるかまたは PAP 法で STGC を認める場合は現段階では NSGT として治療するのが好ましいと考える。

稿を終えるにあたり、終始御指導ならびに御校閲を賜りました恩師石神襄次教授に深甚なる感謝の意を表します。また本研究に際し直接御指導、御助言をいただきました守殿貞夫助教授に深謝するとともに御協力をいただいた教室の荒川創一先生をはじめ諸先生方ならびに関西労災病院の島谷昇博士にもあわせて御礼申し上げます。

本論文の要旨は第69回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

なお、本研究には、文部省科学研究費 (S. 56, 総合研究 A, 437035) の助成をうけた。

文 献

1) Hobson BM: The excretion of chorionic gonadotropin by men with testicular tumors. *Acta Endocrinol* 49: 337~348, 1965

2) Wilson JM, Woodhead DM: Prognostic and therapeutic implications of urinary gonadotropin levels in the management of testicular neoplasia. *J Urol* 108: 754~756, 1972

3) 福谷恵子・岩動孝一郎・木下健二: Gonadotropin 過剰分泌を示した睾丸腫瘍の1例—血中ホルモン測定成績を中心にして—。日泌尿会誌 65: 454~460, 1970

4) Vaitukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT: A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 113: 751~758, 1972

5) Yoshimoto Y, Wolfsen AR, Odell WD: Human chorionic gonadotropin-like substance in non-endocrine tissues of normal subjects. *Science* 197: 575~577, 1977

6) Yoshimoto Y, Wolfsen AR, Hirose F, Odell WD: Human chorionic gonadotropin-like material: Presence in normal human tissues. *Am J Obstet Gynecol* 134: 729~733, 1979

7) Hattori M, Fukase M, Yoshimi H, Matsukura S, Imura H: Ectopic production of human chorionic gonadotropin in malignant tumors. *Cancer*, 42: 2328~2333, 1978

8) 吉本祥生・森寺邦三郎・服部正宏・井村裕夫: 糖蛋白ホルモン β -subunit. 最新医学 30: 748~753, 1975

9) 吉本祥生・服部正宏・後藤文礼・松倉 茂・藤田拓男・荒川創一・島谷 昇・守殿貞夫: 腫瘍マーカー: Human Chorionic Gonadotropin (hCG). 臨床科学 16: 841~848, 1980

10) Sternberger LA, Hardy PH, Cuculis JJ, Meyer HG: The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (Horse-radish peroxidase antihorse-radish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem* 18: 315~333, 1970

11) 島谷 昇・荒川創一・大野三太郎・守殿貞夫・吉本祥生・前田 盛: 睾丸腫瘍における β -subunit human chorionic gonadotropin, alphafetoprotein および β -pregnancy specific glycoprotein の組織局在性とその意義。日泌尿会誌 71: 1438~1445, 1980

12) Cochran JS, Walsh PC, Porter JC, Nicholson

- TC, Madden JD, Peters PC: The endocrinology of human chorionic gonadotropin-secreting testicular tumors: new methods in diagnosis. *J Urol* **114**: 549~555, 1975
- 13) Newlands ES, Dent J, Kardana A, Searle F, Bagshawe KE: Serum α -fetoprotein and H.C.G. in patients with testicular tumors. *Lancet* **2**: 744~745, 1976
- 14) Javadpour N, Bergman SM: Recent advanced in testicular cancer. *Curr Probl Surg* **15**: 1521, 1978
- 15) Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA, Bergman SM: The role of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in seminoma. *J Urol* **120**: 687~690, 1978
- 16) Javadpour N: The National Cancer Institute experience with testicular cancer. *J Urol* **120**: 651~659, 1978
- 17) Kurman RJ, Scardino PT, McIntire KR, Waldmann TA, Javadpour N: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. A new approach to classification utilizing tumor markers. *Cancer* **40**: 2136~2151, 1977
- 18) Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA: Human chorionic gonadotropin (HCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma. A Prospective Study *Cancer* **42**: 2768~2772, 1978
- 19) Javadpour N: Radioimmunoassay and immunoperoxidase of pregnancy specific beta₁ glycoprotein in sera and tumor cells of patients with certain testicular germ cell tumors. *J Urol* **123**: 514~515, 1980
- 20) Lange PH, McIntire KR, Waldmann TA, Hakala TR, Fraley EE: Serum alpha fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ-cell testicular cancer. *New Engl J Med* **295**: 1237~1240, 1976
- 21) 守殿貞夫・荒川創一・増田宗義・浜見 学・島谷 昇・中塚栄治・伊藤 登・藤井昭男・大野三太郎・石神襄次・吉本祥生・服部正宏・藤田拓男・岡田 聡: 睾丸腫瘍における血清 marker の意義—血清 β -subunit human chorionic gonadotropin および α -fetoprotein について—。日泌尿会誌 **71**: 352~362, 1980
- 22) Javadpour N: Tumor markers in urologic cancer. *Urology* **XV1**: 127~136, 1980
- 23) Cochran JS: The seminoma decoy: Measurement of serum human chorionic gonadotropin in patients with seminoma. *J Urol* **116**: 465~466, 1976
- 24) Dixon FJ, Moore RA: Testicular tumors. A Clinicopathological study. *Cancer* **6**: 427~454, 1953
- 25) Doornbos JF, Hussey DH, Johnson DE: Radiotherapy for pure seminoma of the testis. *Radiology* **116**: 401~404, 1975
- 26) Maier JG, Sulak MH: Radiation therapy in malignant testis tumors. Part 1: Seminoma, Part 11: Carcinoma. *Cancer* **32**: 1212~1216, 1973
- 27) Mostofi FK, Price EB: Tumors of the male genital system. In: Atlas of tumor pathology. Washington, DC: Armed forces institute of pathology, 2nd series, fascicle **8**: 38, 1973
- 28) Lindsey CM, Glenn JF: Germinal malignancies of the testis: Experience, management and prognosis. *J Urol* **116**: 59~61, 1970
- 29) 永田一夫・多嘉良稔・広中 弘・酒徳治三郎: 山口大学泌尿器科教室における睾丸腫瘍の臨床統計。西日泌尿 **39**: 945~950, 1977
- 30) Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann Intern Med* **78**: 39~45, 1973
- 31) Rutanen EM, Seppala M: The hCG-beta subunit radioimmunoassay in nontrophoblastic gynecologic tumors. *Cancer* **41**: 692~696, 1978
- 32) Weintraub BD, Rosen SW: Ectopic production of the isolated beta subunit of human chorionic gonadotropin. *J Clin Invest* **52**: 3135~3142, 1973
- 33) Goldstein DP, Kosasa TS, Skarim AT: The clinical application of a specific radio immunoassay for human chorionic gonadotropin in trophoblastic and nontrophoblastic tumors. *Surg Gynecol Obstet* **138**: 747~751, 1974
- 34) 井村裕夫・中井義勝・深瀬正晃・服部正宏・中尾一和・隠岐尚吾・吉見宏樹・末岡 悟・松倉 茂・

- 平田結喜緒：機能性腫瘍の問題点—とくに異所性ホルモン産生腫瘍を中心に—。蛋白質・核酸・酵素。(臨時増刊) がん 23: 641~656, 1978
- 35) Lange PH, Nochomovitz LE, Rosal J, Fraley EE, Kennedy BJ, Bosl G, Brisbane J, Catalona WJ, Cochran JS, Comisarow RH, Cummings KB, Kernion JB, Einhorn LH, Hakala TR, Jewett M, Moore MR, Scardino PT, Streitz JM: Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in patients with seminoma. J Urol 124: 472~478, 1980
- 36) Braunstein GD, Rasor J, Wade ME: Presence in normal human testis of a chorionic gonadotropin like substance distinct from human luteinizing hormone. N Engl J Med 293: 1339~1343, 1975
- 37) Braunstein GD, Kamdar V, Rasor J, Swaminathan N, Wade ME: Widespread distribution of a chorionic gonadotropin-like substance in normal human tissues. J Clin Endocrinol Met 49: 917~925, 1979
- 38) 第40回日本癌学会総会 一記事一, p.277, 1981
- 39) Hall EVV, Vaitukaitis JL, Ross GT, Hickman JW, Ashwell G: Immunological and biological activity of HCG following progressive desialylation. Endocrinology 88: 456~464, 1971
- 40) Tsuruhara T, Dufau ML, Hickman J, Catt KJ: Biological Properties of hCG after removal of terminal sialic acid and galactose residues. Endocrinology 91: 296~301, 1972

(1981年9月29日受付)